Deutscher Bundestag **Drucksache 18/10957**

18. Wahlperiode 24.01.2017

Vorabfassung - wird durch die lektorierte Version ersetzt.

Antwort

der Bundesregierung

auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Kathrin Vogler, Sabine Zimmermann (Zwickau), Katja Kipping, weiterer Abgeordneter und der Fraktion DIE LINKE.
– Drucksache 18/10764 –

Arzneimittelschäden durch Valproat

Vorbemerkung der Fragesteller

In Frankreich sollen zwischen 2007 und 2014 15 000 Frauen das Epilepsiemittel Depakine mit dem Wirkstoff Valproat in der Schwangerschaft eingenommen haben (www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2016/11/16/frankreich-will-opfer-von-pharma-skandal-entschaedigen?utm_campaign=kurzNach6&utm_source=20161116&utm_medium=newsletter&utm_keyword =article). Laut einer Studie haben die Frauen, die dieses Medikament einnahmen, 8 700 Kinder zur Welt gebracht (www.apotheke-adhoc.de/nachrichten/panorama/nachricht-detail-panorama/frankreich-epilepsie-valproinsaeure-entschaedigung-fuer-depakine-opfer-1/). Dabei soll es schon seit Jahren Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbidungs-risiko und geistige Behinderung gegeben haben (www.spiegel.de/gesundheit/schwangerschaft/schwangerschaft-valproat-gegen-epilepsie-beeinflusst-iq-von-kindern-a-879145.html bzw. https://web.archive.org/web/20041027010039/http:/www.aerzteblatt.de/v4/news/news.asp?id=17919). Doch erst im Dezember 2014 wurde die Ärzte- und Apothekerschaft durch einen offiziellen Warnhinweis, einen sogenannten Rote-Hand-Brief, vor Anomalien bei Neugeborenen gewarnt (www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RI_rhb/2014/valproat-rhb.pdf;jsessionid=E10EDB581B91AE7F64928E8781F35C8E.1_cid 350?__blob=publicationFile&v=2). Demnach weisen Kinder, die im Mutterleib Valproat (Valproinsäure oder seine Salze) ausgesetzt waren, in bis zu 30 bis 40 Prozent der Fälle eine schwerwiegende Entwicklungsstörung und/oder in ca. 10 Prozent angeborene Missbildungen auf. Valproat sollte deswegen weiblichen Jugendlichen, Frauen im gebärfähigen Alter oder schwangeren Frauen nur als Reservemittel verschrieben werden, wenn andere Arzneimittel nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden.

Den französischen Behörden wird angelastet, eine Studie mit Hinweisen auf dieses Fehlbildungsrisiko zurückgehalten zu haben (www.deutsche-apothekerzeitung.de/news/artikel/2016/11/16/frankreich-will-opfer-von-pharma-skandal-entschaedigen?utm_campaign=kurzNach6&utm_source=20161116&utm_medium=newsletter&utm_keyword=article). Auch gegen den Hersteller läuft noch ein Gerichtsverfahren in Frankreich. Am 16. November

Die Antwort wurde namens der Bundesregierung mit Schreiben des Bundesministeriums für Gesundheit vom 20. Januar 2017 übermittelt.

Die Drucksache enthält zusätzlich – in kleinerer Schrifttype – den Fragetext.

2016 entschied das französische Parlament, die Geschädigten zu entschädigen und stattet dafür einen Fonds mit 10 Mio. Euro aus (ebenda).

Vorbemerkung der Bundesregierung

Aufgrund neu vorliegender Studien wurde im Jahr 2013 ein Risikobewertungsverfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (ABl. L 311 vom 28. November 2001, S. 67), die zuletzt durch die Richtlinie 2012/26/EU (ABl. L 299 vom 27. Oktober 2012, S. 1) geändert worden ist, gestartet und Ende 2014 abgeschlossen. Als Konsequenz wurde auf EU-Ebene kein generelles Verbot der Verschreibung valproathaltiger Arzneimittel für Schwangere erlassen. Die Koordinierungsgruppe für Zulassungsverfahren der gegenseitigen Anerkennung und Dezentrale Verfahren (CMDh) hat basierend auf den Empfehlungen des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) vielmehr auf EU-Ebene weitgehende Indikationseinschränkungen beschlossen. Die Anwendung wurde dahingehend eingeschränkt, dass Valproat und verwandte Substanzen bei weiblichen Jugendlichen und Frauen im gebärfähigen Alter nur noch zur Behandlung von Epilepsien und von manischen Episoden bei bipolaren Störungen anzuwenden sind, wenn andere Arzneimittel nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden. Außerdem wurden weitere Maßnahmen zur Information für Ärzte und Ärztinnen sowie für Patientinnen zur Minimierung des Anwendungsrisikos dieser Arzneimittel beschlossen.

Die Verschreibung von Arzneimitteln ist eine Entscheidung des behandelnden Arztes, der das Anwendungsrisiko individuell im Einzelfall abwägen muss. Die Bundesregierung hat keine Informationen über die Kriterien, die im Einzelfall zur Therapieentscheidung des jeweiligen Arztes oder der jeweiligen Ärztin geführt haben.

In dem französischen Untersuchungsbericht „Enquête relative aux spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium“ der „Inspection générale des affaires sociales (IGAS)“ vom Februar 2016, öffentlich zugänglich unter www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2015-094R.pdf, werden vergleichende Auswertungen unter Berücksichtigung der Behandlungssituation und der behördlichen Abläufe in verschiedenen EU-Mitgliedstaaten, u. a. Deutschland, vorgenommen. Die Ausführungen des Untersuchungsberichts lassen den Schluss zu, dass sich das Problem in Deutschland anders als in Frankreich darstellt.

1. Für welche Indikationen ist Valproat (Valproinsäure oder seine Salze) in Deutschland nach Kenntnis der Bundesregierung zugelassen, und wie viele Menschen sind jeweils in Deutschland von diesen Erkrankungen betroffen?

Valproat ist als Antiepileptikum zugelassen zur Behandlung von generalisierten Anfällen in Form von Absencen, myoklonischen Anfällen und tonisch-klonischen Anfällen sowie von fokalen und sekundär generalisierten Anfällen und zur Kombinationsbehandlung bei anderen Anfallsformen, z. B. fokalen Anfällen mit einfacher und komplexer Symptomatologie, sowie fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisation, wenn diese Anfallsformen auf die übliche antiepileptische Behandlung nicht ansprechen. Retardformulierungen von Valproat sind ferner zugelassen zur Behandlung von manischen Episoden bei einer bipolaren Störung, wenn Lithium kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. Die weiterführende

Vorabfassung - wird durch die lektorierte Version ersetzt.

Behandlung nach einer manischen Episode kann bei Patienten in Erwägung gezogen werden, die auf Valproat bei der Behandlung der akuten Manie angesprochen haben.

Nach den Ergebnissen des Gesundheitssurveys DEGS1 (2008 bis 2011) berichteten 2,0 Prozent (95 Prozent Konfidenzintervall (KI) 1,4 bis 2,7 Prozent) der Männer und 1,2 Prozent (0,9 bis 1,7 Prozent) der Frauen im Alter von 18 bis 79 Jahren eine Lebenszeitprävalenz (jemals) ärztlich diagnostizierter Epilepsie. Auf die Bevölkerung hochgerechnet waren das etwa 617 000 (95 Prozent KI 404 000 bis 831 000)) Männer und 383 000 (95 Prozent KI 253 000 bis 512 000) Frauen. Hochrechnungen sind jedoch aufgrund der kleinen Fallzahl unsicher. In der wissenschaftlichen Literatur wird geschätzt, dass in Deutschland etwa 0,6 Prozent bis 0,8 Prozent der Bevölkerung an Epilepsie erkrankt sind, d. h. zwischen 500 000 bis 650 000 Menschen. Im Laufe des Lebens erkranken etwa 3 Prozent bis 4 Prozent der Bevölkerung an Epilepsie (Lebenszeitprävalenz) (Pfäfflin, Margarete; Epidemiologie der Epilepsien; Seite 1; Informationszentrum Epilepsie der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie e. V., 2011; www.izepilepsie.de/home/index,aid,4163.html).

Aktuelle Daten zu bipolaren Störungen in der deutschen Allgemeinbevölkerung wurden in dem DEGS1 Zusatzmodul zur psychischen Gesundheit (DEGS1-MH) für die Bevölkerung im Alter von 18 bis 79 Jahre erhoben. Die 12-Monatsprävalenz der bipolaren Störung betrug danach 1,5 Prozent (KI 95 Prozent: 1,1 bis 2,0 Prozent) insgesamt, bei Männern 1,3 Prozent (0,8 bis 2,0 Prozent) und bei Frauen 1,7 Prozent (1,0 bis 2,8 Prozent). Bezogen auf die Bevölkerung ist davon auszugehen, dass ca. 960 000 (95 Prozent KI: 705 100-1 282 000) Personen im Jahr 2010 die diagnostischen Kriterien für eine bipolare Störung erfüllten (Bezugsgröße: 64,1 Millionen Personen im Alter von 18 bis 79 Jahren zum 31. Dezember 2010). In der wissenschaftlichen Literatur wird geschätzt, dass etwa 1 Million Menschen der erwachsenen Allgemeinbevölkerung von einer bipolaren Störung betroffen sind (Jacobi F, Höfler M, Strehle J et al (2014), Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung. Nervenarzt 85:77–87).

2. Wie viele Menschen nehmen in Deutschland nach Kenntnis der Bundesregierung Valproat (bitte nach Indikationen aufschlüsseln)?

3. Wie viele Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter nehmen nach Kenntnis der Bundesregierung in Deutschland Valproat, und wie viele Packungen wurden pro Jahr abgegeben (bitte jeweils nach Indikationen aufschlüsseln)?

Die Fragen 2 und 3 werden wegen ihres Sachzusammenhangs zusammen beantwortet.

Nach Kenntnis der Bundesregierung ergibt sich aus den für die Jahre 2015 und 2016 vorliegenden Daten ein Durchschnitt von etwa 140 000 Verordnungen von Valproat pro Quartal zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung. Gemäß dem Arzneimittelverordnungsreport 2016 wurden 2015 insgesamt 54,5 Millionen definierte Tagesdosen Valproat verordnet (Schwabe/Paffrath: Arzneiverordnungs-Report 2016). Eigene Kenntnisse zu Verordnungen im Hinblick auf Anzahl, Geschlecht und Alter der Versicherten oder einzelne Indikationen liegen der Bundesregierung nicht vor.

Daten zum Vergleich des Verschreibungsverhaltens von deutschen und französischen Ärzten (auch indikationsbezogen) finden sich in dem französischen Untersuchungsbericht der IGAS „Enquête relative aux spécialités pharmaceutiques

Vorabfassung - wird durch die lektorierte Version ersetzt.

contenant du valproate de sodium“ für die Jahre 2010 bis 2012. Danach sind valproathaltige Arzneimittel in Deutschland deutlich weniger häufig verschrieben worden.

4. Welche Erkenntnisse hat die Bundesregierung hinsichtlich der Zahl an Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft Valproat einahmen?

5. Wie viele und welche Nebenwirkungsmeldungen liegen in Deutschland zu Valproat in Bezug auf Risiken in der Schwangerschaft nach Kenntnis der Bundesregierung vor?

6. Wie viele Menschen sind nach Kenntnis der Bundesregierung durch Valproat im Mutterleib in Deutschland geschädigt worden?

Die Fragen 4, 5 und 6 werden aufgrund ihres Sachzusammenhangs zusammen beantwortet.

Dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) liegen aus der Spontanerfassung Verdachtsfälle von Nebenwirkungen vor, bei denen im Zusammenhang mit der Anwendung valproathaltiger Arzneimittel über teratogene Schäden berichtet worden ist. Es muss beachtet werden, dass es sich um Verdachtsfälle von Nebenwirkungen handelt, dass also ein Kausalzusammenhang im Einzelfall nicht sicher belegt ist.

Im Bereich der kongenitalen, familiären und genetischen Krankheiten, die dem BfArM im Zusammenhang mit einer Valproat-Einnahme gemeldet wurden, wurden in der Datenbank des BfArM (seit dem Jahr 1995) insgesamt 154 Berichte erfasst. In 87 dieser 154 Berichte wird nur „valproate/valproic acid“ als die die Nebenwirkung auslösende Substanz verdächtigt, in 67 Berichten werden zusätzlich weitere Substanzen, die eingenommen wurden, als verdächtig eingestuft. Zusätzlich zu diesen 154 Berichten wurden in der BfArM-Nebenwirkungsdatenbank 35 weitere Fälle identifiziert, in denen von einer Valproat-Exposition durch die Placenta („transplacental“) oder einer „Valproat-Exposition während der Schwangerschaft“ berichtet wurde. Es liegen keine Informationen über die Kriterien vor, die im Einzelfall zur ärztlichen Therapieentscheidung geführt haben.

Der Bundesregierung liegen keine Zahlen vor, wie viele Kinder in Deutschland geboren wurden, deren Mütter während der Schwangerschaft Valproat einnahmen oder wie viele Menschen in Deutschland durch Valproat im Mutterleib geschädigt wurden. Quantitative oder vergleichende Häufigkeitsabschätzungen oder Rückschlüsse auf die tatsächliche Anzahl aufgetretener Schädigungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Valproat sind aufgrund der Methodik der Spontanerfassung von Nebenwirkungsmeldungen nicht möglich.

7. Wann erhielt die Bundesregierung Kenntnis von Risiken in der Schwangerschaft, und was hat sie daraufhin unternommen?

Das BfArM hat mit Datum vom 11. Juli 1983 ein nationales Stufenplanverfahren durchgeführt mit dem Ziel der Ergänzung der Produktinformationen valproathaltiger Arzneimittel hinsichtlich bekannt gewordener Teratogenitätsrisiken. Darüber hinaus wurden mindestens seit dem Jahr 2001 in den Produktinformationen in Deutschland weitere ausführliche Informationen zum teratogenen Risiko von Valproat aufgeführt. Informationen und Warnhinweise bezüglich des teratogenen Risikos wurden danach fortlaufend aktualisiert und verschärft.

Vorabfassung - wird durch die lektorierte Version ersetzt.

Das Risiko von Entwicklungsverzögerungen wurde in der Pharmakovigilanz Arbeitsgruppe der EMA in den Jahren 2002 bis 2004 diskutiert. Entsprechende Hinweise sind im Jahr 2003 in die Fach- und Gebrauchsinformationen in Deutschland eingeflossen.

Zusätzlich wurden im Rahmen des im Jahr 2014 abgeschlossenen Risikobewertungsverfahrens als Risikominimierungsmaßnahme Schulungsmaterialien für Angehörige der Gesundheitsberufe und Patientinnen entwickelt, um diese über die Risiken zu informieren, die mit der Anwendung von Valproat bei Frauen im gebärfähigen Alter und während der Schwangerschaft verbunden sind. Das Schulungsmaterial ist zusammen mit der Patienteninformationsbroschüre und dem Formular zur Bestätigung über die Risikoaufklärung zu verwenden. Das Formular zur Bestätigung über die Risikoaufklärung muss vom aufklärenden Arzt sowie von der Patientin unterzeichnet werden.

8. Was hat die Bundesregierung unternommen, um aussagefähige Daten zur Schädigung durch Valproat im Mutterleib zu erhalten, nachdem Hinweise auf diese Risiken bekannt geworden sind?

Das BfArM hat die Zulassungsinhaber mit der Umsetzung der Beschlüsse auf EU-Ebene verpflichtet, die Wirksamkeit der eingeführten Risikominimierungsmaßnahmen im Rahmen von Studien zu überwachen. Die Studienergebnisse fließen in die kontinuierliche behördliche Überwachung der Sicherheit valproathaltiger Arzneimittel ein. Im Übrigen wird auf die Antwort zu Frage 7 verwiesen. Darüber hinaus fördert das BfArM das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin, das die Bundesoberbehörden und die Öffentlichkeit im Hinblick auf teratogene Risiken von Arzneimitteln berät.

9. Inwiefern können Menschen in Deutschland nach Ansicht der Bundesregierung Ansprüche gegen die französische Regierung geltend machen, wenn diese tatsächlich Studien zurückgehalten hat?

10. Inwiefern können Menschen in Deutschland nach Ansicht der Bundesregierung Ansprüche gegen den Hersteller Sanofi-Aventis geltend machen, wenn sich hier schuldhaftes Verhalten herausstellen sollte?

Die Fragen 9 und 10 werden aufgrund ihres Sachzusammenhangs zusammen beantwortet.

Die Frage der Geltendmachung von Ansprüchen ist eine Frage des Einzelfalls, die ggf. gerichtlich geklärt werden muss.

11. Welche Rückschlüsse zieht die Bundesregierung aus der Einrichtung des französischen Entschädigungsfonds?

12. Inwiefern plant die Bundesregierung eine Untersuchungskommission zu Valproat einzusetzen, und ebenfalls einen Entschädigungsfonds zu initiieren?

13. In wie vielen Fällen hat die Bundesregierung bereits Entschädigungen an Opfer bei Arzneimittelskandalen gezahlt, und inwiefern war damit das Eingeständnis schuldhaften Verhaltens verbunden?

Vorabfassung - wird durch die lektorierte Version ersetzt.

14. In wie vielen Fällen und im Zusammenhang mit welchen schädigenden Arzneimitteln ist es nach Kenntnis der Bundesregierung zu Entschädigungszahlungen gekommen, und in welcher Form sind diese Entschädigungen erfolgt?

Die Fragen 11 bis 14 werden aufgrund ihres Sachzusammenhangs zusammen beantwortet.

Nach den derzeit vorliegenden Erkenntnissen (basierend auf dem französischen Untersuchungsbericht der IGAS „Enquête relative aux spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium“) stellt sich die Situation in Deutschland anders als in Frankreich dar. Mögliche Ansprüche gegen die Bundesrepublik Deutschland müssen im Einzelfall geklärt werden. Schadensersatzansprüche von potentiell geschädigten Patientinnen und Patienten gegen pharmazeutische Unternehmer sind vor den zuständigen Zivilgerichten geltend zu machen. Der Bundesregierung liegen zu Gegenstand, Anzahl, und Ausgang einzelner Verfahren keine Kenntnisse vor.

In der ehemaligen DDR wurden mehrere tausend Frauen nach der Geburt von Kindern im Rahmen einer sog. „Anti-D“–Immunprophylaxe mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) infiziert. Die Chargen der sog. „Anti-D“-Immunprophylaxe waren mit HCV verseucht. Die Entschädigung der Betroffenen erfolgt auf der Grundlage des Gesetzes über die Hilfe für durch Anti-D-Immunprophylaxe mit dem Hepatitis-C-Virus infizierte Personen (Anti-D-Hilfegesetzes – AntiDHG).

Bei den Leistungen nach dem Anti-DHG handelt es sich um eine Entschädigung wegen einer Arzneimittelstraftat, die in der ehemaligen DDR begangen wurde. Ein Eingeständnis schuldhaften Verhaltens der Bundesrepublik ist damit nicht verbunden.

Vorabfassung - wird durch die lektorierte Version ersetzt.

Satz: Satzweiss.com Print, Web, Software GmbH, Mainzer Straße 116, 66121 Saarbrücken, www.satzweiss.com
Druck: Printsystem GmbH, Schafwäsche 1-3, 71296 Heimsheim, www.printsystem.de
Vertrieb: Bundesanzeiger Verlag GmbH, Postfach 10 05 34, 50445 Köln, Telefon (02 21) 97 66 83 40, Fax (02 21) 97 66 83 44, www.betrifft-gesetze.de
ISSN 0722-8333